

REC'D 0 5 NOV 2004
WIPO PCT

## BREVET D'INVENTION

#### **CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

#### **COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le \_\_\_\_\_\_0 2 AOUT 2004

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS CONFORMÉMENT À LA RÈGLE 17.1. a) OU b) Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle Le Chef du Département des brevets

**Martine PLANCHE** 

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE 26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 PARIS cedex 08 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04 Télécopis : 33 (0)1 53 04 45 23 www.inpl.fr

DOM: DE



#### BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

*cerfa*N° 11354'03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

Pour vous informer : INPI DIRECT

Nº Indigo 0 825 83 85 87

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

lécople : 33 (0)1 53 04 52 65 Réservé à l'INPI	Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire 08 540 6 W / 030103
	1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
DATE 29 JUIL 2003	À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
75 INPI PARIS	Cabinet REGIMBEAU
N° D'ENREGISTREMENT 0309303	20, rue de Chazelles
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	75847 PARIS CEDEX 17
NATE DE DÉDÂT ATTRIBUÉE	FRANCE
PAR L'INPI 2 3 JUIL, 2003	
Vos références pour ce dossler (facultatif) 239849 D20341 CMG	
Confirmation d'un dépôt par télécople	☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie
2 NATURE DE LA DEMANDE	Cochez J'une des 4 cases sulvantes
Demande de brevet	
Demande de certificat d'utilité	
	П
Demande divisionnalre	
Demande de brevet initiale	N° Date
ou demande de certificat d'utilité initiale	N° Date
Transformation d'une demande de	
brevet européen Demande de brevel initiale	N° Date
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou	espaces maximum)
DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE	Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation  Pays ou organisation Date N°
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE	Date N°  Pays ou organisation  Date N°  Pays ou organisation
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»  Personne morale Personne physique
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  DEMANDEUR (Cochèz l'une des 2 cases)  Nom	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»  Personne morale Personne physique
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  DEMANDEUR (Cochèz l'une des 2 cases)  Nom	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»  Personne morale Personne physique
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  DEMANDEUR (Cochèz l'une des 2 cases)  Nom  ou dénomination sociale	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»  Personne morale Personne physique
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom  ou dénomination sociale  Prénoms	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation N°  Pays ou organisation N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»  Personne morale Personne physique  PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique	Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF	Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique N° SIREN  Code APE-NAF  Domicile  Rue	Date N°  Pays ou organisation Date N°  Pays ou organisation Date N°  S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'Imprimé «Suite»  Personne morale Personne physique  PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE  SOCIETE ANONYME  319137576
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique N° SIREN  Code APE-NAF  Domicile ou  Code postal et ville	Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  DEMANDEUR (Cochèz l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique N° SIREN  Code APE-NAF  Domicile Ou siège  Code postal et ville	Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique N° SIREN  Code APE-NAF  Domicile ou siège  Code postal et ville Pays	Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique N° SIREN  Code APE-NAF  Domicile ou siège  Code postal et ville Pays  Nationalité	Date
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE  5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)  Nom ou dénomination sociale  Prénoms  Forme juridique N° SIREN  Code APE-NAF  Domicile ou siège  Code postal et ville Pays	Pays ou organisation Date



#### BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ



## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 2/2

BR2

	e des pièces				
DATE	29 JL	JIL 2003			
LIEU	75 INPI	PARIS			·
	NREGISTREMENT	0309303			
	NAL ATTRIBUÉ PAR L	INPI			DB 540 W / 030103
6	MANDATAIRE	(s'il y a lieu)	000000	The second secon	The second sections are second or residence production of the second of the second second second second second
	Nom		239849 CMG	e fill at manders and one constant	e american ( ) ame am e e e e e dimension a ambientame e un american al american e e anno
	Prénom				
	Cabinet ou Société		Cabinet REGIM	BEAU	
	N °de pouvoir de lien contrac	permanent et/ou tuel			
	Adresse	Rue	20, rue de Chaz		
	Adresse	Code postal et ville	75847 PARIS C	EDEX 17	
		Pays			
	N° de téléphor	· T	01 44 29 35 00		
į	N° de télécopie		01 44 29 35 99		
		onique (facultatif)	info@regimbes	u fr	***************************************
7	INVENTEUR (	S)	Les inventeurs so	nt nécessairement des	personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs		Oui			
<u> </u>	sont les mêmes personnes		Non: Dans	ce cas remplir le formul	aire de Désignation d'inventeur(s)
8	RAPPORT DE	RECHERCHE	Uniquement pour	une demande de breve	t (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé					
Palement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt  Oui  Non			
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques  Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)  Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance graluite ou indiquer sa référence): AG			
10	SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences		
	Le support électronique de données est joint				
	La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe				
		utilisé l'imprimé «Suite», ombre de pages jointes		•	
n	OU DU MANI	DU DEMANDEUR DATAIRE ité du signataire) J WOZ	hle	lou de la	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO
		J WW -			

5 La présente invention a pour objet un vernis à ongles présentant une activité antimycosique.

10

15

20

25

30

Les affections des ongles dues à des champignons (onychomycoses) sont des formes de maladies tenaces qu'il n'a pas été possible jusqu'à présent de traiter de façon satisfaisante.

Sous le nom d'onychomycoses, on groupe divers types de mycoses des ongles parmi lesquelles celles provoquées par des dermatophytes qui sont les plus difficiles à traiter, tandis que les mycoses des ongles provoquées par des levures ont pu jusqu'à présent être traitées plus facilement.

On a utilisé diverses voies pour le traitement de ces mycoses, mais sans véritable succès.

consiste systémique qui méthode Lа l'administration d'agents antifongiques par voie orale, est un traitement de longue durée, pouvant conduire à des de souches sélection à la secondaires et résistantes. Ces traitements nécessitant l'administration de fortes doses d'agent thérapeutique sont par conséquent cas sévères au préférentiellement réservés d'onychomycoses. Les molécules antimycosiques utilisées pour la voie orale sont l'itraconazole, la terbinafine et le fluconazole (Effendy I. Therapeutic strategies European Academy of the Journal of onychomycosis. Dermatology and Venereology. 1995, S3-S10).

L'élimination des ongles par la chirurgie ou par action de produits chimiques est une méthode très

agressive qui ne donne aucune garantie que les ongles repoussent sous leur forme normale; au contraire, les ongles qui repoussent sont fréquemment déformés.

Le traitement local des ongles avec des substances spécifiques à action antimycosique a également été envisagé.

5

10

15

20

25

Ainsi, dans un traitement combiné on a d'abord traité les ongles avec des solutions de substances à action antimycosique puis on a appliqué des pansements avec des crèmes pendant une nuit. Cette méthode traitement est fort désagréable et psychologiquement éprouvante pour les patients. En effet, d'une part le traitement des ongles avec des solutions est nécessaire plusieurs fois par jour, d'autre part ceux-ci doivent être munis de pansements surtout la nuit. En outre, il est nécessaire de limer constamment les ongles malades, qui non seulement est pénible, mais contribue également à une propagation des germes pathogènes. Finalement, ce traitement qui dure plusieurs mois, n'est souvent pas poursuivi par les patients qui, au contraire, se découragent et deviennent négligents, ce qui conduit à l'échec du traitement.

Le succès de ce traitement est en outre compromis par le fait que les solutions et les crèmes sont habituellement miscibles à l'eau ou hydrophiles, et peuvent par conséquent être éliminées de la surface de l'ongle ou entraînées par dissolution hors de l'ongle lors de la toilette et doivent donc être de nouveau appliquées.

Plus récemment, des méthodes faisant appel à un vernis à ongles contenant une substance à activité antimycosique ont été mises au point.

Ces dernières méthodes sont les plus efficaces. Le développement récent de nouveaux agents antimycosiques sous forme de vernis à ongle a permis d'obtenir de très bons résultats dans le cas des traitements des infections modérées sans recours à l'acte chirurgical (Goettman S. Treatment of dermatophytic onychomycosis. Journal mycologie médicale. 1995, 5 (1) 11-16). Ces vernis ont pour avantage d'être faciles à appliquer et de former un film insoluble dans l'eau à la surface de l'ongle permettant la libération d l'agent antimycosique au sein de l'ongle. Les molécules antimycosiques formulées dans ces bases de vernis à ongle sont l'amorolfine, ciclopiroxolamine et la combinaison bifonazole/urée (De Chauvin M.F., Baran R. and Charasse D. Onychomycosis. III: treatment. Journal de Mycologie Médicale, 2001, 11 (4), 205-215; Fleckman P. Onychomycosis: diagnosis and topical therapy. Dermatologic Therapy, 2002, 15 (2), 71-77).

5

10

15

20

· 25

30

855 397 décrit des agents brevet EP Le antimycosiques qui contiennent en tant que substances actives des dérivés azole, en particulier des dérivés imidazole et triazole. Ces agents antimycosiques peuvent être appliqués sous forme de pellicule soluble dans l'eau, manifester un effet de dépôt et permettre un traitement de courte durée. Ils sont appropriés traitement de mycoses des ongles et peuvent être utilisés aussi bien en solutions qu'en aérosols qui forment, après séchage, une pellicule soluble dans l'eau. L'utilisation de tels liants dans l'eau a évidemment pour effet que l'agent appliqué est plus ou moins éliminé à chaque toilette.

Afin de faciliter la pénétration des antimycosiques

à travers l'ongle, ces vernis contiennent souvent des substances kératolytiques comme l'urée.

La demande EP 226 984 décrit un vernis à ongles comprenant un agent filmogène insoluble dans l'eau et un agent antimycotique. Le vernis peut contenir de l'urée mais la quantité d'urée n'est pas précisée.

5

10

15

20

La demande EP 1 138 314 divulgue une composition filmogène à libération prolongée pour vernis à ongle comprenant une agent antifongique, de l'urée, un humectant tels que le glycérol ou le sorbitol, de l'eau, un agent filmogène et un solvant comprenant au moins un composant volatil. L'utilisation conjointe d'urée et de glycérol améliore le passage trans-ongle de la molécule antifongique et la présence de glycérol permet d'utiliser l'urée à des concentrations inférieures à 1 % par rapport au poids total de la composition.

demande allemande 10061801 décrit une DE La pharmaceutique qui contient un composition filmogène hydrophile, de l'eau et de l'urée. filmogène hydrophile est la polyvinylpyrrolidone dans des concentrations de 15-25 % en poids. L'urée est présente à très forte concentration plus particulièrement 75-85 % en poids.

Le brevet US 5 346 692 décrit une formulation de vernis à ongle pour traiter les onychomycoses qui contient un agent filmogène, un agent antimycosique, de l'urée et un mélange de solvants très particulier; les formulations contiennent une forte proportion d'urée, de préférence 15 à 60 % par rapport aux composés non volatils.

Compte-tenu de l'état de la technique précédemment décrit, la présente invention propose un vernis à ongles

pour traiter l'onychomycose, susceptible d'être appliqué de manière topique sur la région infectée de l'ongle sous la forme d'un film, qui permet une bonne libération du principe actif et une bonne diffusion de ce principe actif sur les régions infectées sans attaquer les régions saines de l'ongle et qui contient une faible quantité d'un agent facilitateur d'absorption, de préférence de l'urée, malgré l'absence d'un humectant.

L'objet de l'invention est donc un vernis à ongles 10 à action antimycosique contenant:

a) 2 à 80 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'au moins une 1-hydroxy-2pyridone de formule générale (I)

15

$$R2$$
 $R4$ 
 $R1$ 
 $N$ 
 $OH$ 
 $OH$ 

20

. 25

dans laquelle

R1 représente soit un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 6 à 9 atomes de carbone, soit un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, l'un des substituants R2 et R4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome

d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle et éthyle et R3 représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant

30 R3 représente un groupe alkyle droit ou ramille ayant de 1 à 2 atomes de carbone, sous forme libre ou sous forme de sel

physiologiquement acceptable, en tant que substance à action antimycosique,

b) 0,1 à 20 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'un promoteur d'absorption de la substance active, choisi dans le groupe comprenant l'urée, le sulfite d'ammonium, les esters et les sels de l'acide thioglycolique, l'allantoïne, les enzymes et l'acide salicylique.

5

10

- c) 5 à 40 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'un agent filmogène soluble dans les solvants polaires et éventuellement
  - d) un solvant physiologiquement acceptable, ainsi qu'éventuellement
  - e) des additifs acceptables en cosmétologie.
- Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, le vernis à ongles est caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R2 et R4 sont chacun un atome d'hydrogène.
- 20 mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le vernis à ongles contient une substance active à action antimycosique répondant à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, de 25 préférence un groupe  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_3$ , un groupe cyclohexyle.

Dans un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le promoteur d'absorption est l'urée.

Dans le vernis à ongles selon l'invention, par rapport à la quantité des composants non volatiles, c'est-à-dire à la somme des agents filmogènes, des

pigments éventuellement présents, des plastifiants et des autres additifs non volatils, ainsi que de la substance active, celle-ci est en général contenue en une quantité allant de 2 à 80, de préférence de 10 à 60 et en particulier de 20 à 40 % en poids.

5

. 25

30

Dans le vernis à ongles selon l'invention, la substance active est contenue en une quantité allant de 0,5 à 20, de préférence de 2 à 15 % en poids par rapport à la quantité de composants non volatils.

Les vernis à ongles selon l'invention contiennent en outre, en tant que composants indispensables, un ou plusieurs agents filmogènes qui forment sur l'ongle après séchage de la préparation, une pellicule insoluble dans l'eau.

. Ces agents filmogènes sont choisis dans le groupe 15 comprenant les copolymères acryliques/méthacryliques, les copolymères les polyméthacrylate/butyle acrylate, polyvinylique, les l'alcool acryliques/acrylates, polyvinylpyrrolidones, les polyvinylpyrrolidones/vinyle les vinylpyrrolidones/diméthylaminoéthyle acétates et 20 méthacrylates.

Il est connu que l'association des solvants a une importance prépondérante pour le temps de séchage, la facilité d'application au pinceau et d'autres propriétés importantes du vernis ou de la pellicule de vernis.

Selon la présente invention, le système de solvants est constitué de préférence d'un mélange optimal de solvants à bas point d'ébullition (inférieur à 100°C) et de solvants à point d'ébullition moyen (compris entre 100 et jusqu'à 150°C); éventuellement avec, une faible proportion de solvants à point d'ébullition élevé (compris entre 150 et jusqu'à 200°C).

On choisira préférentiellement comme solvant des mélanges eau/éthanol, eau/alcool isopropylique ou eau/butanol dans des rapports allant de 10/90 à 30/70, rapports tenant compte de la solubilité de la substance active et de l'agent filmogène choisis.

5

10

15

20

25

Les vernis à ongles selon l'invention peuvent contenir en outre des additifs utilisés couramment dans les cosmétiques, tels que des plastifiants à base de phtalate, de camphre ou d'urée, des colorants ou pigments des agents nacrants, des retardateurs colorés, sédimentation, résines sulfonamide, silicates, des agents mouillants tels parfums, des que dioctylsulfosuccinate de sodium, des dérivés la lanoline, des agents de protection contre la lumière tels que la 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, des substances à action antibactérienne.

La difficulté dans la réalisation de cette invention a consisté à choisir des agents filmogènes insolubles dans l'eau, mais solubles dans le mélange eau/alcool de telle manière qu'après séchage, la pellicule formée sur l'ongle soit insoluble dans l'eau et donc puisse résister à l'action de la toilette.

Le vernis à ongles selon l'invention convient également pour l'utilisation prophylactique contre des mycoses de l'ongle, un dépôt suffisamment important de substance active pouvant être obtenu dans l'ongle pour que, dans le cas d'une contamination fongique, on ne constate pas l'apparition d'une maladie de l'ongle provoquée par des champignons.

Avec le vernis à ongles selon l'invention, on peut aboutir à une guérison radicale dans le traitement des mycoses des ongles, les ongles repoussant habituellement

sans déformation.

La présente invention est illustrée plus en détail à l'aide des exemples qui suivent.

#### EXEMPLE 1 : Compositions quantitatives 5

Ciclopirox	8 g	8 g	
Urée	5 g	10 g	
Copolymère	14 g	10 g	
acrylique/méthacryliq	lue		
Alcool éthylique	59,10 g	57,60 g	
Eau purifiée QSP	100 g	100 g	

Ciclopirox	6 g	6 g	•
Urée	5 g	10 g	
Copolymère	14 g	10 g	•.
acrylique/méthacryliq	que		
Alcool éthylique	59,10 g	59,20	:
Eau purifiée QSP	100 g	100 g	

### EXEMPLE 2 : Mesure de l'activité antimycosique

10

15

#### 1. Mode opératoire

L'activité des composés utilisés selon l'invention a été mise en évidence par des essais de pénétration sur corne de bœuf. Ces cornes de bœufs ont été découpées de façon à obtenir des disques de kératine de diamètre voisin de 1 cm et d'une épaisseur standardisée à 0,6 mm. Ces disques de kératine ont été ensemencés par un dermatophyte (Trichophyton mentagrophytes). Au terme d'environ 30 jours, ces dermatophytes ont totalement 20 colonisé les disques de cornes, aussi bien en surface qu'au milieu du substrat, mimant parfaitement le phénomène de mycose de l'ongle.

On considère qu'un taux de germes de départ de 7,46 log de 10 spores/gramme de corne est un taux suffisamment élevé pour permettre de calculer la chute de log 10. Le vernis contenant le ciclopirox est alors déposé sur ce disque de corne 5 jours sur 7 et le septième jour, la corne est réduite en poussière afin de pouvoir compter les populations résiduelles en unité formant colonies.

10 Ce traitement a été réalisé pendant 1 mois avec une cinétique de prélèvement réalisée à T7jours, T14jours et T21jours.

Le passage à travers l'ongle est étudié en suivant la disparition de ces dermatophytes.

15 Cette méthode permet à la fois de connaître le passage à travers l'ongle du principe actif et son efficacité in vitro.

Un témoin de vigueur de la souche est réalisé en parallèle. La mise en évidence de la réduction logarithmique du nombre d'unités formant colonies est après neutralisation du vernis (un préliminaire a permis de valider la neutralisation de la formule pour ce germe).

Dans les essais sur le pouvoir de pénétration, on a testé plusieurs formules préparées soit avec des agents filmogènes à tendance hydrophile dissous dans des milieux hydroalcooliques, soit avec des agents filmogènes à tendance hydrophobe dissous dans des solvants polaires.

Les formules suivantes ont été testées :

20

25

#### Formule n°1 ciclopirox 8.g copolymère acrylique/méthacrylique 14 g alcool éthylique 59,1 g eau purifiée 5 100 g qsp Formule n°2 ciclopirox 6 g urée 5 g 10 copolymère acrylique/méthacrylique 14 g alcool éthylique 59,1 g eau purifiée 100 g qsp Formule n°3 ciclopirox 15 8 g urée 5 g copolymère acrylique/méthacrylique 14 g alcool éthylique 59,1 g eau purifiée 100 g qsp

#### 2. Résultats

20

Le tableau suivant résume les résultats obtenus au 7è jour, au 14è et au 21è jour.

	Nombre de spores/g de corne (n=6)			
Temps	To	T 7 jours	T 14 jours	T 21 jours
Témoin	$7,46 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,37$	7,67 ± 0,2	7,56 ± 0,16
F <sub>1</sub>	$7,46 \pm 0,3$	4,34 ± 3,02	4,18 ± 2,69	$3,02 \pm 2,20$
F <sub>2</sub>	$7,46 \pm 0,3$	1,06 ± 0,73	3,62 ± 0,88	$0,59 \pm 0,87$
F <sub>3</sub>	$7,46 \pm 0,3$	1,67 ± 1,42	1,31 ± 1,42	0,12 ± 0,29

Il ressort de ces travaux que les formules avec urée (formules 2 et 3) sont les plus efficaces car la cinétique de destruction des dermatophytes est plus rapide; on observe à 7 jours une chute de 5,79 et 6,4 respectivement pour les formules 3 et 2, alors que la chute est seulement de 3,12 pour la formule 1 sans urée.

L'effet fongicide est atteint le plus rapidement (en 7 jours) pour les formules 2 et 3 et est total à 21 jours. En revanche, la cinétique de destruction est beaucoup plus lente avec la formule 1 qui ne contient pas d'urée et pour laquelle l'efficacité fongicide n'est pas atteinte au bout de 21 jours (chute de 4,44 en 21 jours).

Il est connu que les couches cornées superficielles ont, entre autres, la fonction biologique d'empêcher la pénétration de substances étrangères. Les compositions selon l'invention se distinguent des préparations de l'état antérieur de la technique connues pour le traitement des ongles, par le fait que 168 couches cornées superficielles laissent passer en proportion considérable les substances actives contenues dans ces préparations, et que ces compositions selon l'invention exercent ainsi une action durable en profondeur efficace.

#### REVENDICATIONS

- 1. Vernis à ongles à action antimycosique caractérisé en ce qu'il contient :
- a) 2 à 80 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'au moins une 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale (I)

dans laquelle

20

. 25

30

- R1 représente soit un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 6 à 9 atomes de carbone, soit un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
  - l'un des substituants R2 et R4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi les groupes méthyle et éthyle et

R3 représente un groupe alkyle droit ou ramifié ayant de 1 à 2 atomes de carbone, sous forme libre ou sous forme de sel physiologiquement acceptable, en tant que substance à action antimycosique,

- b) 0,1 à 20 % en poids par rapport à la quantité de composés volatils d'un promoteur d'absorption de la substance active choisi dans le groupe comprenant l'urée, le sulfite d'ammonium, les esters et les sels de l'acide thioglycolique, l'allantoïne, les enzymes et l'acide salicylique.
- c) 5 à 40 % en poids par rapport à la quantité de

composés volatils d'un agent filmogène soluble dans les solvants polaires et éventuellement

- d) un solvant physiologiquement acceptable, ainsi qu'éventuellement
- 5 e) des additifs acceptables en cosmétologie.

15

- Vernis à ongles selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R2 et R4 sont 10 chacun un atome d'hydrogène.
  - 3. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la substance active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone.
- Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que la substance
   active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe cyclohexyle.
- Vernis ongles à selon l'une quelconque revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la substance 25 active à action antimycosique répond à la formule (I) dans laquelle R1 représente un groupe  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_3$ .
- 6. Vernis à ongles selon l'une quelconque des 30 revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'agent promoteur d'absorption de la substance active est l'urée.

- 7. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient 10 à 60 %, de préférence 20 à 40 % en poids par rapport à la quantité de composants non volatils, de substance active à action antimycosique.
- 8. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient 0,5 à 20 %, de préférence 2 à 15 % en poids par rapport à la quantité des composants non volatils et des composants volatils, de substance active à action antimycosique.
- quelconque des selon l'une 9. Vernis ongles à revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent filmogène est choisi dans le groupe comprenant les les 15 acryliques/méthacryliques, les copolymères polyméthacrylate/butyle acrylate, copolymères les les polyvinylique, acryliques/acrylates, l'alcool les polyvinylpyrrolidones/vinyle polyvinylpyrrolidones, les vinylpyrrolidones/diméthylaminoéthyle acétates et 20 méthacrylates.
- quelconque l'une selon à ongles 10. Vernis revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le solvant est constitué d'un mélange des solvants ayant un point 25 d'ébullition inférieur à 100°C et de solvants ayant un et 150°C point d'ébullition compris entre 100 éventuellement d'un solvant ayant un point d'ébullition compris entre 150 et 200°C.
  - 11. Vernis à ongles selon la revendication 10, caractérisé en ce que le solvant est un système

30

5

hydrophile choisi dans le groupe comprenant les mélanges éthanol/eau, alcool isopropylique/eau et butanol/eau, de préférence dans des proportions allant de 10/90 à 30/70.



#### **BREVET D'INVENTION**

#### CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



**EPARTEMENT DES BREVETS** 

3 bis, rue de Saint Pétersbourg 3800 Paris Cedex 08 Biéphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécople : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1./t..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 270601

Vos références po	our ce dossier (facultatif)				
N° D'ENREGISTRI	EMENT NATIONAL	239849 D20341 CMG 1930 303			
	VTION (200 caractères ou esp				
Vernis à ongles à action antimycosique					
		·			
_					
		·			
LE(S) DEMANDE	UR(S):	į.			
		·			
	RE DERMO-COSME				
45, place Abe	l Gance 92100 BOUL	OGNE-BILLANCOURT - FRANCE			
		•			
DESIGNE(NT) E	N TANT QU'INVENTEUR	(S):			
Nom					
Prénoms		LEFRANCOIS PASCAL			
	Rue				
Adresse		21, rue du Père Colin			
	Code postal et ville	81500 LAVAUR			
	partenance (facultatif)				
2 Nom					
Prénoms	<u> </u>				
Adresse	Rue				
	Code postal et ville				
Société d'ap	partenance (facultatif)				
3 Nom					
Prénoms					
Adresse	Rue				
	Code postal et ville				
Société d'a	ppartenance (facultatif)				
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.					
DATE ET S	DATE ET SIGNATURE(S)				
DU (DES) DEMANDEUR(S)					
OU DU MANDATAIRE  (Nom et qualité du signataire)					
(Nom et qualité du signataire)					
1	1	9/04/0>			
LUV					

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

#### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

#### IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.